

[First Hit](#)[Previous Doc](#)[Next Doc](#)[Go to Doc#](#) [Generate Collection](#) [Print](#)

L7: Entry 26 of 27

File: DWPI

DERWENT-ACC-NO: 1971-68119S

DERWENT-WEEK: 197143

COPYRIGHT 2007 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Carduus marianus seed extraction and sily-marine isolation

PATENT-ASSIGNEE: KLOSA J (KLO I)

PRIORITY-DATA: 1970DE-2017789 (April 9, 1970)

[Search Selected](#)[Search ALL](#)[Clear](#)

PATENT-FAMILY:

PUB-NO

PUB-DATE

LANGUAGE

PAGES

MAIN-IPC

 DE 2017789 A

21-0ct 1971

G

000

INT-CL (IPC): A61K 21/14; C07D 15/18

ABSTRACTED-PUB-NO: DE 2017789A

BASIC-ABSTRACT:

Carduus marianus seeds are extracted with liquid polyethyleneglycols admixed with alcohols or ketones (ratio 0.5:10) at room temp. for isolating silymarin used against liver-diseases.

This extractant shortens the process from 1 month to several days.

When using acetone-mixtures the oils and fats are simultaneously isolated.

In an example, 8 g. pure silymarin (0.8%), m.pt. 166-168 degrees, is isolated from 1 kg ground seeds stirred 2-3 hrs. with 1 litre acetone and 100 ml polyethyleneglycol-200 and left for 2 days.

ABSTRACTED-PUB-NO: DE 2017789A

EQUIVALENT-ABSTRACTS:

DERWENT-CLASS: B04

CPI-CODES: B04-A07F; B04-B01B; B04-B01C; B11-B; B12-G02;

[Previous Doc](#)[Next Doc](#)[Go to Doc#](#)

⑤

Int. Cl.:

A 61 k, 21/14

C 07 d, 15/18

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



⑥

Deutsche Kl.:

30 h, 2/03

12 q, 25

⑦

Offenlegungsschrift 2017 789

⑧

Aktenzeichen: P 20 17 789.3

⑨

Anmeldetag: 9. April 1970

⑩

Offenlegungstag: 21. Oktober 1971

Ausstellungsriorität: —

⑪ Unionspriorität

⑫ Datum: —

⑬ Land: —

⑭ Aktenzeichen: —

⑮ Bezeichnung: Carduus-marianus-Extrakte, deren Herstellung und deren
technische und therapeutische Verwendung

⑯ Zusatz zu: —

⑰ Ausscheidung aus: —

⑲ Anmelder: Klosa, Josef, Dipl.-Chem. Dr. rer. nat., 1000 Berlin

Vertreter gem. § 16 PatG: —

⑳ Als Erfinder benannt: Erfinder ist der Anmelder

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —

DR 2017 789

2017789

Carduus - marianus - Extrakte, deren Herstellung
und deren technische und therapeutische Verwendung.

Die vorliegende Erfindung betrifft die Herstellung von Extrakten von Carduus marianus mit Hilfe von Polyäthylenglykolen als Extraktionsmittel, die Verwendung solcher Extrakte als Arzneimittel und der Gewinnung des Hauptwirkstoffes, des Silymarin, aus diesen Extrakten.

Es ist bekannt, daß Carduus marianus eine leberwirksame Heilpflanze ist, daß der Hauptwirkstoff Silymarin ist, und daß die Gewinnung leberwirksamer Extrakte sowie des reinen Wirkstoffes sehr schwierig ist, weil die Samen viel Öle und Fette enthalten, und zwar je nach der Herkunft, 30 bis 50 %. Der Wirkstoff selbst kommt in jedem Samen von 0,3 bis zu 1 % vor. Es sind bereits Verfahren zur Herstellung von Extrakten, wie des Silymarins, beschrieben worden. So ist vorgeschlagen worden, die gemahlenen Samen von Carduus marianus in Extraktionsapparaten zuerst 4 Tage mit Petroläther zu entfetten und daraufhin 14 Tage ununterbrochen mit Aceton zu extrahieren, danach die Extrakte nach Abdestillation des Acetons erneut mit Petroläther zu entfetten, so daß erst nach umfangreichen Umkristallisationen Silymarin erhalten wird.

Die Dauer der Herstellung von Silymarin, sowie wirksamer, haltbarer und fester Extrakte ist also nach zahlreichen Manipulationen fast einen Monat lang. Dazu ist ein hoher Einsatz von Lösungsmitteln, die leicht feuergefährlich sind, wie Petroläther, notwendig.

Demgegenüber wurde die überraschende Beobachtung gemacht, daß trotz des hohen Fett- und Ölgehaltes die Samen von *Carduus marianus* rasch und vollkommen extrahiert und ~~und~~ Silymarin auch ausgezeichnet isoliert werden können, wenn die Extraktion unter Mithilfe von Polyäthylenglykol erfolgt. Polyäthylenglykole, insbesondere die flüssigen von \bar{M} 200 bis 600, werden mit organischen Lösungsmitteln, wie Alkoholen, z.B. Methanol, Äthanol, Isopropanol und n-Butanol, Ketonen, wie Aceton, verdünnt und zur Extraktion verwendet.

Die Verdünnung des Polyäthylenglykols zu Alkoholen oder Ketonen kann 0,5 : 10 oder bis zu gleichen Teilen sein, zweckmäßig ist ein Verhältnis von 1 : 10.

Die Extraktion wird bei gewöhnlicher Temperatur, zweckmäßig unter Röhren, durchgeführt und kann 1 bis 3 Tage dauern.

Nach drei Tagen sind die gemahlenen Samen erschöpfend extrahiert. Es wird abgesaugt, wobei noch der besondere Vorteil darin liegt, daß die Absaugung und Trennung von dem Samenmehle schnell erfolgt.

Wird ~~Aceton~~ ein Aceton-Polyäthylenglykol-Gemisch zur Extraktion verwendet, so erhält man nach der Rückgewinnung des Acetons durch Abdestillation neben dem Polyäthylenglykol die Hauptmenge des Öles der Samen in zwei getrennten Schichten, wobei das Öl als oben schwimmende Schicht leicht abgehobert oder auf eine andere Weise abgelassen werden kann. Durch Verdünnen der Polyäthylenglykolschicht mit der 5 bis 10fachen Menge Wasser fällt ein harziger Extrakt aus der nach Milch aussehenden Emulsion aus, die bemerkenswert lange stabil ist. Man trennt sofort den festen harzigen Ausfall von der milchigen Emulsion durch Dekantation ab, wäscht den Niederschlag mehrmals mit Wasser, um die restliche Menge Öl abzuschwemmen, und erhält nach mehrstündigem Stehen eine ~~zu~~ bröcklige, fast kristalline Masse, die sich leicht pulvern läßt, und welche bereits

109843/1825

durch Aufnehmen mit Methanol und Verdünnen mit Wasser Silymarin ergibt.

Die Samen können aber auch vor der Extraktion entfettet werden. Es hat sich hierbei vorteilhaft gezeigt, daß die Entfettung mit Methylenechlorid bei gewöhnlicher Temperatur durch einen Mazerationsvorgang durchzuführen ist, indem die gemahlenen Samen mit Methylenechlorid angeteigt und unter gelegentlichem Röhren 1 bis 2 Tage sich selbst überlassen werden können. Diese Entfettung geht rascher und vorteilhafter vor sich als mit Petroläther.

Die auf diesem Wege erhaltenen Extrakte enthalten ca. 40 bis 60 % Silymarin. Diese können anstandslos direkt therapeutisch verwendet werden; sie sind auch untoxisch. Aus dieser Extraktion läßt sich mühelos mittels Alkohols und Essigsäureäthylesters Silymarin kristallin erhalten.

Der weitere Vorzug des vorliegenden Verfahrens ist, daß als Nebenprodukte Emulsionen erhalten werden, die sich für kosmetische Zwecke, wie Gesichtswässer, Haarwässer oder Badewässer, nach Parfümierung eignen.

Es soll an einigen Beispielen ik die vorteilhafte Ausführung der Erfindung gezeigt werden, ohne diese etwa durch Variationsmöglichkeiten der Methode einzuschränken

Beispiel 1 :

1 kg Samen von Carduus marianus werden fein gemahlen.

Der gemahlene Samen wird mit 1 Liter Aceton und 100 ml Polyäthylenglykol zunächst 2 bis 3 Stunden gerührt, sodann überlässt man das Ganze unter gelegentlichem Rühren sich selbst.

Nach zwei Tagen wird abgesaugt, Der Samenkückstand wird noch dreimal mit je 150 ml Aceton nachgewaschen. Filtrate und Waschacetone werden vereinigt und Aceton auf dem Wasserbade restlos abdestilliert. Es werden 1,3 Liter Aceton zurückhalten, die zur neuen Extraktion verwendet werden.

Als Rückstand erhält man zwei Flüssigkeiten :

1. eine oben schwimmende, fast farblose Ölschicht : 285 ml.

2. eine intensiv hellgelb gefärbte Polyäthylenglykol - 100 - Schicht : ca 100 ml.

Die Schichten werden im Scheidetrichter getrennt. Die Polyäthylenglykolschicht wird mit 1,5 Liter Wasser verdünnt, gut durchgerührt, wobei sich eine hellbraune, harzige Masse abscheidet, die in einer intensiv milchigen Emulsion schwimmt. Die Emulsion wird abgelassen (dekantert), der hellbraune, harzige Ausfall wird 2 - 3 mal mit ca 100 bis 200 ml Wasser gewaschen, sodann einige Stunden sich selbst überlassen, wobei er fest wird.

Es wird auf Ton getrocknet, wobei dieser eine pulvrige Beschaffenheit annimmt.

Ausbeute : 18 g.

Falls sich der Niederschlag wegen weiteren zu hohen Ölgehaltes nicht verfestigt, wird dieser mit Methylenchlorid verrieben,

so daß er rasch eine pulvrig Beschaffenheit annimmt.

Der Schmelzpunkt ist nicht scharf - Fp. 80 / 120°C.

Die so erhaltenen 18 g Rohextrakt werden in ~~X~~ 60 bis 80 ml

Methanol heiß gelöst (evtl. mit Tierkohle entfärbten, falls die Lösung zu rotbraun aussieht, was jedoch nicht erforderlich ist).

Es wird heiß filtriert und das Filtrat mit 10 ml Wasser versetzt, so daß noch keine Trübung bleibt. Nach mehrstündigem Stehen, zweckmäßig im Eisschrank, fällt Silymarin fast schneeweiß aus.

Fp.: 166 - 168°C gesintert, ab 180°C Zersetzung.

Ausbeute 8 g. Das sind 0,8 %.

Durch nochmaliges Umkristallisieren direkt aus Essigsäureäthylester oder Methanol und Fällen mit Äther, Petroläther oder Chloroform wird es analysenrein erhalten.

BEST AVAILABLE COPY

Beispiel 2 :

1 kg gemahlenen Same n von Carduus marianus wird mit ~~X~~ ca 1,2 kg Methylenechlorid unter stundenweisem Rühren 1 bis 2 Tage sich selbst überlassen. Es wird abgesaugt und Methylenechlorid durch Abdestillation zurückgewonnen. Der Rückstand ist das ausgezogene Öl.

Ausbeute 350 ml.

Das so entfettete Samenmehl wird mit 1 l Methanol und 120 ml Polyäthylenglykol 200 3 Tage unter gelegentlichem Rühren mazerisiert. Es wird abgesaugt, mit Methanol gewaschen und Methanol durch Destillation rückgewonnen. Rückstand ist Polyäthylenglykol, welcher unter Rühren in 1,5 l Wasser gegossen wird.

BEST AVAILABLE COPY

Es scheidet sich sofort eine zuerst harzig aussehende gelbbraune Masse aus, die alsbald körnig wird. Man lässt einige Stunden stehen, saugt ab und wäscht mit Wasser.

Ausbeute : 24 g Rohextrakt, welcher ca 40 % Silymarin enthält.

Beispiel 3 :

1 kg gemahlene Samen werden gemäß Beispiel 2 mit Methylenchlorid entfettet. Das entfettete Samenmehl wird mit 2 Liter Aceton und 100 ml Polyäthylenglykol 400 10 Stunden gerührt. Als dann wird das Mehl abgesaugt. Das gelbe Filtrat wird durch Abdestillation von Aceton restlosbefreit. Es werden ca 1,8 Liter Aceton zurückgewonnen. Der Rückstand wird vom Öl abgetrennt und die Polyäthylenglykolschicht unter Röhren in 1 Liter Wasser gegossen, wobei sich aus einer weißen Emulsion ein Niederschlag sofort abscheidet. Derselbe wird durch Dekantation abgetrennt, mit Wasser gewaschen und einige Stunden stehen gelassen, wobei er erstarrt. Es wird abgesaugt und getrocknet. Der so erhaltene Extrakt kann für therapeutische Zwecke Verwendung finden.

Ausbeute : 18 g. Silymarin-Gehalt 60 %.

Eine Reinigung kann durch Lösen in Methanol, Filtrieren und Fällen mit Wasser erfolgen. Es wird ein hellgelbes Pulver erhalten.

Silymaringehalt : ca 70 %.

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Extraktion von *Carduus marianus* mit Polyäthylenglykol.
 - a) Behandlung von *Carduus-marianus* - Samen mit Gemischen von Polyäthylenglykol mit Alkoholen, wie Mehtanol, Äthanol, Isopropylalkohol, n-Propanol, n-Butanol oder Ketonen, wie Aceton, Methyl-äthyl-keton oder Diäthylketon.
 - b) nach Anspruch 1 und 1 a, dadurch gekennzeichnet, daß Mischungen von Polyäthylenglykolen und Alkoholen oder Ketonen im Verhältnis von 0,5 : 10 als Mittel verwendet werden;
 - c) dadurch gekennzeichnet, daß flüssige Polyäthylenglykole verwendet werden, wie Polyäthylenglykol 200, 400 oder 600;
 - d) dadurch gekennzeichnet, daß die Extraktion unter schonenden Bedingungen bei gewöhnlicher Temperatur erfolgt.
2. *Carduus marianus* - Extrakte, erhalten nach Anspruch 1;
3. Therapeutische Verwendung von *Carduus marianus*-Extrakten gemäß Anspruch 1 und 2.
4. Verwendung von *Carduus marianus* - Extrakten gemäß Anspruch 1 zur Gewinnung und Isolierung von Silymarin.
5. Dadurch gekennzeichnet, daß durch Verwendung von Polyäthylenglykol-Aceton-Gemischen neben *Carduus marianus* - Extrakte gleichzeitig die Öle und Fette isoliert werden.

BEST AVAILABLE COPY